

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-503140

(43) 公表日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/445

識別記号

AAM

AAB

ACJ

ACV

F I

A 6 1 K 31/445

AAM

AAB

ACJ

ACV

// C 0 7 D 211/14

C 0 7 D 211/14

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-529973
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 4月2日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 10月3日
(86) 国際出願番号 PCT/EP 9 6 / 0 1 4 4 2
(87) 国際公開番号 WO 9 6 / 3 1 2 0 8
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 10月10日
(31) 優先権主張番号 9 7 6 / 9 5 - 1
(32) 優先日 1995年4月5日
(33) 優先権主張国 スイス (CH)

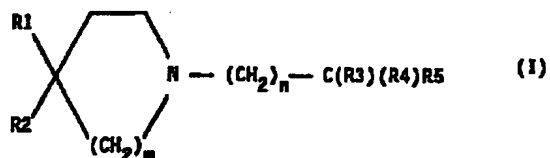
(71) 出願人 ビイク グルデン ロンベルク ヒューミ
ッシェ ファブリーク ゲゼルシャフト
ミット ベシュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 D-78467 コンスタ
ンツ ビイク-グルデン-シュトラッセ
2
(72) 発明者 ノルベルト コラッサ
ドイツ連邦共和国 D-78465 コンスタ
ンツ レルヒエンヴェーク 12
(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シグマー受容体が変調した疾患を治療するための、置換されたピペリジン化合物またはピロリジン化合物の使用

(57) 【要約】

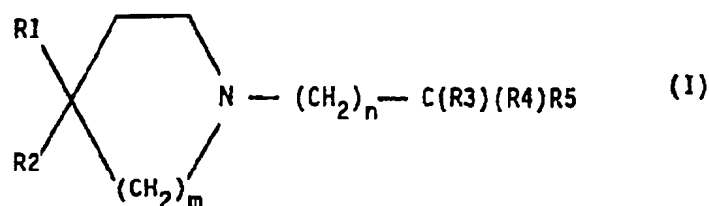
本発明は、シグマー受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 (I) :



[式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、mおよびnは明細書中で定義したものを表す] の化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

1. 式 I :



[式中、

R 1 はフェニル、

R 2 はフェニル、

R 3 は水素または 1 ～ 4 C - アルキル、

R 4 は水素または 1 ～ 4 C - アルキル、

R 5 は水素または 1 ～ 4 C - アルキル、

m は数 2、および

n は数 0 を表すか、あるいはまた

R 1 は水素、

R 2 は水素、

R 3 はフェニル、

R 4 はシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、2-ノルボルネン-5-イルまたはトリシクロ [2

. 2 . 1 . 0 2,6] ヘプト-2-イル、

R 5 はヒドロキシ、

m は数 1 または 2、および

n は数 2 または 3 を表す] の化合物およびその塩の、シグマ受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための使用。

2. ブジピン、ビペリデン、シクリミン、プリジノール、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、トリペリデンおよびジフェニドールからなる群から選択さ

れた化合物の請求項1記載の使用。

3. 治療すべき疾患が精神病および精神分裂症である、ブジピンの請求項1記載の使用。

4. 治療すべき疾患が脳機能障害（脳虚血、認知機能障害）である、ブジピンの請求項1記載の使用。

5. 治療すべき疾患が腸機能（吸収、分泌、運動性）障害である、ブジピンの請求項1記載の使用。

6. 治療すべき疾患が泌尿生殖器管障害（尿失禁）である、ブジピンの請求項1記載の使用。

7. 治療すべき疾患が精神病および精神分裂症である、ビペリデン、シクリミン、プリジノール、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、トリペリデンおよびジフェニドールからなる群から選択された化合物の請求項1記載の使用。

8. 治療すべき疾患が脳機能障害（脳虚血、認知機能障害）である、ビペリデン、シクリミン、プリジノール、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、トリペリデンおよびジフェニドールからなる群から選択された化合物の請求項1記載の使用。

9. 治療すべき疾患が腸機能（吸収、分泌、運動性）障害である、ビペリデン、シクリミン、プリジノール、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、トリペリデンおよびジフェニドールからなる群から選択された化合物の請求項1記載の使用。

10. 治療すべき疾患が泌尿生殖器管障害（尿失禁）である、ビペリデン、シクリミン、プリジノール、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、トリペリデンおよびジフェニドールからなる群から選択された化合物の請求項1記載の使用。

【発明の詳細な説明】

シグマー受容体が変調した疾患を治療するための、
置換されたピペリジン化合物またはピロリジン化合物の使用

本発明の適用分野

本発明は、シグマー受容体に対する親和性を有する物質により有利な影響を受ける疾患を治療する際の、公知の作用物質の新規の使用に関する。

公知の技術的背景

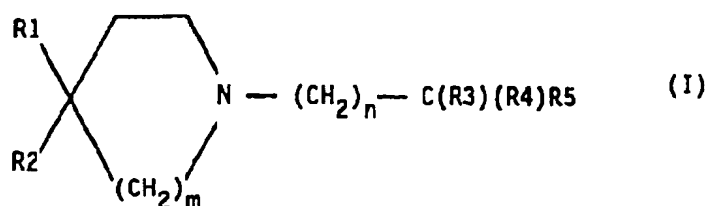
英国特許第1313781号明細書には置換されたピペリジンが記載されており、記載によれば該ピペリジンは長期持続性の中枢刺激作用において優れている。該英国特許に記載の作用物質の一つは、パーキンソン症候群の治療の際にテストにより実証されており、該作用物質としては後にINNブジピン(INN Budipin)が推奨された。さらに従来技術(例えばドイツ国特許第1005067号明細書、ドイツ国特許第871899号明細書、ドイツ国特許第875660号明細書、東ドイツ特許第50603号明細書および米国特許第2411664号明細書)から一連の1-ピロリジノ-および1-ピペリジノプロパノールおよびブタノール、例えばビペリデン、シクリミン、プリジノール(Pridinol)、プロシクリジン(Procyclidin)、ト

リヘキシフェニジル、トリペリデン(Triperiden)またはジフェニドールが公知であり、これらは一部同様にパーキンソン症候群の治療の際に使用することができる。

発明の詳細

ところで以外にも、以下に詳細に記載する化合物がシグマー受容体に対して高い親和性を有し、かつ従って有利にはシグマー受容体の機能の変化を経由して有利な影響を受ける疾患の治療に適していることが判明した。

本発明の課題は式 I :



[式中、

R 1 はフェニル、

R 2 はフェニル、

R 3 は水素または 1 ～ 4 C - アルキル、

R 4 は水素または 1 ～ 4 C - アルキル、

R 5 は水素または 1 ～ 4 C - アルキル、

m は数 2、および

n は数 0 を表すか、あるいはまた

R 1 は水素、

R 2 は水素、

R 3 はフェニル、

R 4 はシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、2-ノルボルネン-5-イルまたはトリシクロ [2

. 2 . 1 . 0 2,6] ヘプト-2-イル、

R 5 はヒドロキシ、

m は数 1 または 2、および

n は数 2 または 3 を表す] の化合物およびその塩の、シグマー受容体が変調した疾患を治療するための薬剤を製造するための使用である。

1 ～ 4 C - アルキルは 1 ～ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルキル基である。この例としてはブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基、および特にメチル基が挙げられる。

式 I の化合物のための塩は製剤法で通常使用されている無機および有機酸との

、薬理学的に認容性の全ての酸付加塩である。このようなものとして、酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン(Embon)酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホ

ン酸または3-ヒドロキシ-2-ナフテン酸との水溶性および水不溶性酸付加塩が適しており、この場合塩の製造の際の酸を、酸が単塩基性または多塩基性酸であるかどうかに応じて、およびどのような塩を望むかに応じて等モルまたはこれと異なる量比で使用する。

置換基の種類に応じて式Iの化合物は光学的に活性化された化合物であってもよい。従って本発明はエナンチオマーならびにその混合物およびラセミ化合物も含む。

シグマー受容体に対する親和性を有する物質で有利な影響を受ける疾患は、精神病(精神分裂症)、精神障害および慢性精神病性鬱病との関連における幻覚、精神神経症、脳機能障害(脳虚血、認知機能障害)、腸機能(吸収、分泌、運動性)障害およびその他の平滑筋器官例えば精管および膀胱の障害(尿失禁)、および例えばシグマー受容体に対する親和性に関連するその他の疾病であり、かつこれらは例えばB. L. Largent等(Eur. J. Pharmacol., 155, 345-7, 1988)、S. I. Deutsch等(Clinical Neuropharmacology, 11(2), 105-119, 1988)、T. P. Su(Eur. J. Biochem., 200, 633-642, 1991)およびJ. M. Walker等(Pharmacol. Rev. 42, 355-402, 1990)著の文献概要に記載されている。

前記の薬剤を製造するために式Iの化合物を本発明により使用する場合、薬理学的に作用する式Iの化合

物および/またはその塩(=作用物質)を適切な薬学的助剤またはキャリア物質と共に加工して、錠剤、糖衣錠、カプセル、座薬、硬膏(例えばTTSとして)、エマルジョン、懸濁液または溶液を作り、この場合作用物質含量は有利には0.1~95%であり、かつその際助剤およびキャリア物質を相応して選択するこ

とにより、作用物質および／または所望の作用開始に正確に適合した製薬的投与形（例えば遅延形または耐胃液性の形）を達成することができる。

所望の薬剤製剤にとってどのような助剤もしくはキャリア物質が適しているかは、当業者にとって自身の専門知識に基づき周知である。溶剤、ゲル化剤、座薬基剤、錠剤助剤およびその他の作用物質キャリアと共に例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、矯味剤、保存剤、溶解補助剤、着色剤または特に透過性促進剤および錯形成剤（例えばシクロデキストリン）を使用することができる。

該作用物質は経口、直腸、非経口または経皮投与が可能である。

一般に人間医学において、経口投与の場合、所望の効果を達成するために該作用物質を体重1 kgあたり、一日用量約0.01～約20、有利には0.05～5、特に0.2～2.0 mgで、場合により数回、有利には1～4回の投与形で投与することは有利であると判明した。非経口治療の場合同様の、もしくは（特に作

用物質を静脈内投与する場合）通例、より低い投与量を適用する。その都度要求される、該作用物質の最適な投与量および投与法は当業者各自が自身の専門知識に基づいて容易に確認することができる。

シグマー受容体が変調した疾患を治療するために式Iの化合物および／またはは塩を使用する場合、薬学的製剤はその他の薬剤グループの薬理学的活性成分1種以上を含有していてもよい。

さらに本発明はシグマー受容体が変調した疾患を治療するための、本発明による化合物の使用も含む。

本発明の1つの実施態様は式Iの化合物の使用であり、この場合、

R1はフェニル、

R2はフェニル、

R3は水素または1～4 C-アルキル、

R4は水素または1～4 C-アルキル、

R5は水素または1～4 C-アルキル、

mは数2、および

nは数0を表す。

本発明の別の実施態様は式 I の化合物であり、この場合、

R 1 は水素、

R 2 は水素、

R 3 はフェニル、

R 4 はシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル

、2-ノルボルネン-5-イルまたはトリシクロ [2

. 2 . 1 . 0 2,6] ヘプト-2-イル、

R 5 はヒドロキシ、

m は数 1 または 2、および

n は数 2 または 3 を表す。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体に変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 はフェニル、R 2 はフェニル、R 3 は水素、R 4 はメチル、R 5 はメチル、m は数 2 および n は数 0 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体に変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 はフェニル、R 2 はフェニル、R 3 はメチル、R 4 はメチル、R 5 はメチル、m は数 2 および n は数 0 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体に変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 は 2-ノルボルネン-5-イル、R 5 はヒドロキシ、m は数 2 および n は数 2 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体に変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 はシクロペンチル、R 5 はヒドロキシ、m は数 2 およ

び n は数 2 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 はフェニル、R 5 はヒドロキシ、m は数 2 および n は数 2 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 はシクロヘキシル、R 5 はヒドロキシ、m は数 1 および n は数 2 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 はシクロヘキシル、R 5 はヒドロキシ、m は数 2 および n は数 2 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 はトリシクロ [2 . 2 . 1 . 0 2,6] ヘプト-2-イ

ル、R 5 はヒドロキシ、m は数 2 および n は数 2 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

本発明の別の実施態様はシグマー受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための、式 I [式中、R 1 は水素、R 2 は水素、R 3 はフェニル、R 4 はフェニル、R 5 はヒドロキシ、m は数 2 および n は数 3 を表す] の化合物およびその塩の使用である。

式 I の化合物は、例えば従来技術に挙げた特許明細書より公知である。

薬理学

NMDA-受容体と比較して、上記で詳細に記載した化合物の、シグマー受容体に対する親和性および選択性は刊行されている方法 (Kornhuber et al. ; Eur. J. Pharmacol. 162, 483-490, 1989 および Neurosci. Lett. 163, 129-131, 1993) に準拠して測定した。表は化合物ブジピンとパーキンソン症候群の治療にも

使用されるアミノアダマンタン(Aminoadamantan)誘導体との比較を例示する。このとき意外にもシグマ受容体に対するブジピンの高い親和性および選択性（より低い K_i 値）が判明した。

Ki-値 (μ M)	シグマ受容体	NMDA受容体
	(ペンタゾシン結合)	(MK-801結合)
ブジピン	2.0	11.7
アマンタジン	20.3	10.5
メマンチン	20.0	0.5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 96/01442
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/40 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIFE SCI, 1991, 49 (17) P1229-35, ENGLAND. XP002011681 HUDKINS RL ET AL: "M1 muscarinic antagonists interact with sigma recognition sites" see the whole document ---	1,2,4-10
X	WO,A,95 00131 (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC ;UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH (US); GLENN) 5 January 1995 see page 6, line 6-22 see page 7, line 1-18 see page 31, line 23 - page 35, line 24 --- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 August 1996		03.10.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2 NL - 2280 HT Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mair, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/EP 96/01442

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM, vol. 38, no. 5, May 1977, pages 353-355, XP002011682 JELLINEK, T.: "Mood elevating effect of Trihexyphenidyl and Biperiden in individuals taking antipsychotic medication" see the whole document ---	1,2,8
X	ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 231, no. 3, 1982, pages 213-220, XP002011683 BECKMANN, H. ET AL: "The cholinolytic Biperiden in depression" see the whole document ---	1,2,8
X	SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, vol. 15, no. 66, 1980, pages 15-26, XP002011684 HEATHCOTE, B.V. ET AL: "Pirenzepine selectively inhibits gastric acid secretion: a comparative pharmacological study between pirenzepine and seven other anticholinergic drugs" see the whole document in particular figures 2 & 4 ---	1,2,9
X	PAEDIATRIC NEUROLOGY, vol. 11, no. 4, November 1994, pages 346-348, XP002011685 VOGELS, D.J.M. ET AL: "Focal dystonia and speech impairment responding to anticholinergic therapy" see the whole document in particular page 348, left-hand column, line 33 and right-hand column, line 9 -----	1,2,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/01442

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-2
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see annex

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/ 01442

Given the large number of compounds theoretically defined by the formula in claim 1, the search has been restricted for reasons of economy to the examples and the general inventive concept.

The definition of the therapeutic use in the terms "for the treatment of sigma receptor-mediated disorders" is inadequate as a definition of the intended therapeutic use, since it is not clear which disorders are covered and which excluded.

The search has therefore had to be restricted to the defined therapeutic applications and the general inventive concept.

Information on patient family members

PCT/EP 96/01442

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9509131	05-01-95	AU-B- 7177694 EP-A- 0714292	17-01-95 05-06-96

フロントページの続き(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 295/08

C 0 7 D 295/08

Z

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, BG, BY, C A, CN, CZ, EE, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, US

(72)発明者 ヨハネス コルンフーバー

ドイツ連邦共和国 D-97078 ヴュルツ

ブルク ヨハン-ヘルマン-シュトラッセ